Ueber die Synthese von Piperidinderivaten aus aliphatischen Aldehyden, Aminen und Acetondicarbonestersäure

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt von der Philosophischen Fakultät der
Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin.

Von

Johann Philipp Fresenius

aus Frankfurt a. Main.

Tag der mündlichen Prüfung: 19. XI. 1931.

Tag der Promotion: 15. II. 1932.

Spezialdruckerei für Dissertationen Dr. Hermann Eschenhagen KG., Ohlau i. Schl.

142

Gedruckt mit Genehmigung
der Philosophischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-
Universität zu Berlin.

Referenten:
Professor Dr. C. Mannich
Professor Dr. Dr. H. Thoms.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

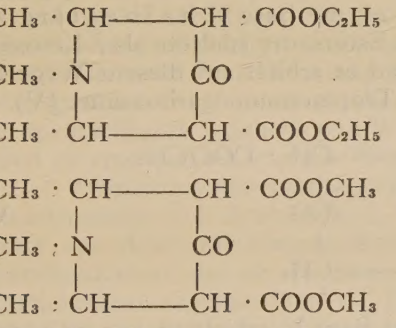
Meinen lieben Eltern!

Die Kondensation von Acetondicarbonsäureester mit Benzaldehyd und Methylamin führt nach Petrenko-Kritschenko[1] zu einem Piperidon derivat. Die Synthese verläuft allerdings nicht immer in dieser Richtung, es findet vielmehr manchmal eine andere Reaktion statt, bei der 2 Moleküle Acetondicarbonester mit 1 Mol. Aldehyd zu einem stickstofffreien Diketon zusammentreten. Derartige Körper hat Knoevenagel[2] vielfach dargestellt.

In Erweiterung dieser Piperidonsynthese gelangte Robinson[3] unter Verwendung von Succindialdehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure zum Tropinon.

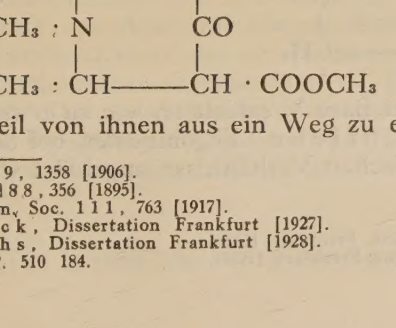
Mannich und Mück[4] konnten zeigen, daß man auch bei Anwendung von Acetaldehyd zu derartigen Produkten gelangt und Mannich und Mohs[5,6] konnten weitere Körper der gleichen Struktur mit verschiedenen aromatischen Aldehyden gewinnen.

Besonderes Interesse mußten die mit Acetaldehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäureester dargestellten Piperidonderivate



I

und

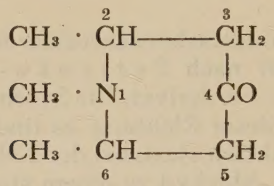


II

haben, weil von ihnen aus ein Weg zu ecgonin ähnlichen

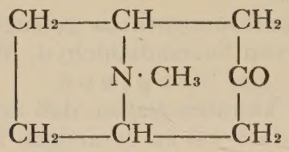
1) B. 39, 1358 [1906].
2) A. 288, 356 [1895].
3) Chem. Soc. 111, 763 [1917].
4) Mück, Dissertation Frankfurt [1927].
5) Mohs, Dissertation Frankfurt [1928].
6) DRP. 510 184.

und tropinähnlichen Basen führt. Mück[7] gelang die Abspaltung der beiden Carbaethoxygruppen der Base I und er gelangte zu einer Ketobase, die er als „offenes" Tropinon (III) bezeichnete.



III

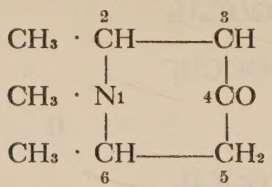
Man kann es sich nämlich aus dem Tropinon (IV)



IV

entstanden denken durch Oeffnung der Brücke zwischen den beiden Methylengruppen des Fünfringes. Die Reduktion der Base III zum „offenen" Tropin ist von Mück[7] bereits durchgeführt worden, aber wurde von ihm hinsichtlich der sterischen Verhältnisse nicht geklärt.

Mohs[8] gelang es, die Base II halbseitig zu verseifen. Die entstehende Estersäure spaltete als β-Ketosäure leicht Kohlendioxyd ab, und er erhielt auf diesem Wege den Ester einer „offenen" Tropinonmonocarbonsäure (V).



V

Durch Reduktion der Base V erhielt er, wie zu erwarten war, zwei stereoisomere „offene" Ecgoninester, bei denen freilich wieder die sterischen Verhältnisse ungeklärt waren. Da-

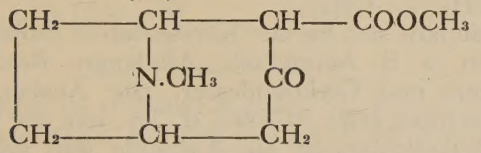
7) Mück, Dissertation Frankfurt [1927].
8) Mohs, Dissertation Frankfurt [1928].

mit war der Uebergang zu Substanzen von der Struktur des „offenen" Cocains gefunden.

Eine sehr elegante und praktisch bedeutsame Erweiterung der Piperidonsynthese von Petrenko-Kritschenko[9] bzw. Robinson[10] gelang weiterhin Willstätter und seinen Mitarbeitern auf Grund einer Beobachtung von Willstätter und Pfannenstiel[11]. Diese fanden, daß sich der Acetondicarbonester bei Behandlung mit Kalilauge glatt halbseitig verseifen läßt unter Bildung des Dikaliumsalzes der Enolform der Estersäure. Willstätter, Wolfes und Mäder[12] gelangten durch Kondensation dieses Salzes

$$CH_3OOC \cdot CH{=}C(OK) \cdot CH_2 \cdot COOK$$

mit Succindialdehyd und Methylamin direkt zum Tropinoncarbonsäureester (VI)



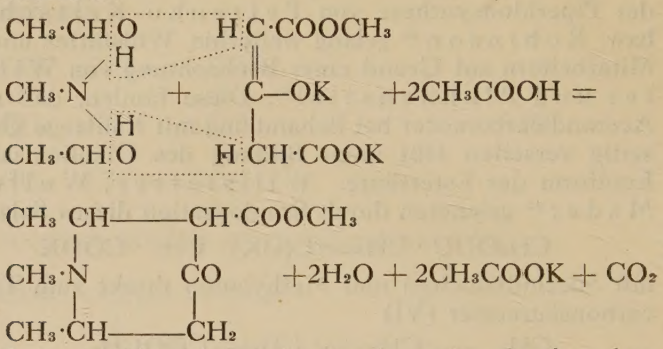
VI

Durch Reduktion dieses Tropinoncarbonsäureesters ist insbesondere der ψ-Ecgoninester gut zugänglich, von welchem der Weg zum „Psicain", einem Isomeren des Cocains, führt. Freilich erhält man das ψ-Ecgonin technisch besser durch Alkaliumlagerung des natürlichen Ecgonins.

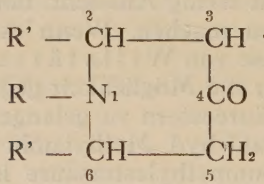
Solange der Succindialdehyd eine kostspielige und schwer zugängliche Substanz ist, besteht wenig Aussicht, ihn für die Arzneimittelsynthese nutzbar zu machen. Wenn es gelang, ihn bei der vorerwähnten Synthese von Willstätter durch Acetaldehyd zu ersetzen, so war die Möglichkeit gegeben, zu „offenen" Tropinoncarbonsäureestern zu gelangen. Tatsächlich kondensieren sich Acetaldehyd, Methylamin und das Dikaliumsalz der Acetondicarbonmethylestersäure leicht zu einem Piperidonderivat, das als der Ester einer „offenen" Tropinoncarbonsäure anzusprechen ist. Der auf diesem Weg dargestellte Ester war identisch mit dem von Mohs durch halbseitige Verseifung der Diesterbase (II) erhaltenen Produkt (V), woraus sich ergibt, daß beide Substanzen an den drei

9) l. c.
10) l. c.
11) A. 422, 8—9 [1921].
12) A. 434, 121 [1923]; DRP. 344 031; DRP. 345 759; DRP. 346 890.

asymmetrischen Kohlenstoffatomen 2,3 und 6 die gleiche Konfiguration haben. Der Verlauf der Synthese läßt sich folgendermaßen darstellen:



Das Methylamin läßt sich bei der Kondensation durch andere Amine ersetzen, z. B. Ammoniak, Allylamin, Benzylamin, Phenylaethylamin und Glykokollester. Die Ausbeuten betragen hier durchweg etwa 50—60% d. Th., nur bei Verwendung des Glykokollesters ist die Ausbeute weit schlechter. Auch der Acetaldehyd kann gegen höhere aliphatische Aldehyde ausgetauscht werden. Dargestellt wurden die Basen mit Methylamin und Propionaldehyd bzw. Butyraldehyd. Die Ausbeuten bleiben hier gegenüber den bei Anwendung von Acetaldehyd erreichbaren zurück. Alle diese Basen sind Piperidonderivate von der allgemeinen Formel



VII

Hierin bedeutet:

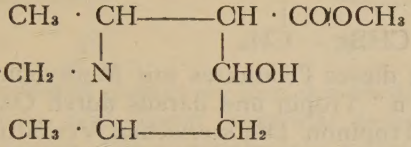
R : H-, CH_3-, C_3H_5-, $-CH_2 \cdot COOC_2H_5$, $C_6H_5 \cdot CH_2$- und $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2$-. R' : CH_3-, C_2H_5-, C_3H_7-.

Die freien Basen sind ziemlich leicht wasserlösliche, hellgelbe Oele, die sich beim Destillieren im Vakuum mehr oder minder leicht zersetzen können. Daher wurde auf eine Reinigung auf diesem Wege verzichtet und die Charakterisierung über kristallisierte Salze vorgenommen. Im allgemeinen sind die Hy-

drochloride brauchbar. Sie kristallisieren häufig mit 1 Mol. Kristallwasser. Bisweilen sind die Nitrate besser geeignet.

Als Derivate des Acetessigesters geben die Basen oder deren Salze in alkoholischer oder wässriger Lösung mit Eisenchlorid eine Rotfärbung, sie sind somit mehr oder weniger stark enolisiert.

Die Reduktion zum „offenen" Ecgoninester wurde nur in einem Fall durchgeführt. Mohs[13] hatte schon festgestellt, daß diese Basen sehr schwer reduzierbar sind und als beste Reduktionsmethode die katalytische mit Platinmohr als Katalysator bei Ueberdruck und erhöhter Temperatur gefunden. Nach diesem Verfahren wurde die Alkoholbase



hergestellt. Es entstanden auch hier wieder isomere Alkoholbasen, von denen nur eine in reiner Form herausgearbeitet werden konnte. Die Alkoholnatur ließ sich durch Herstellung des p-Nitro-benzoesäureesters dartun.

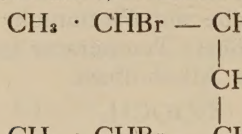
Ueber die Frage, ob die bei dieser Reduktion entstehenden Alkoholbasen in jeder Hinsicht dem Ecgonin an die Seite zu stellen sind, kann erst eine genaue Untersuchung der sterischen Verhältnisse Aufschluß geben.

Die Methylengruppen im Fünfring des Ecgonins und auch des zugehörigen Tropinoncarbonsäureesters (VI) stehen in cis-Stellung zur Ebene des Piperidonringes, da eine trans-Stellung mit den Spannungsverhältnissen nicht vereinbar ist[14]. Es war also bei einem ecgoninähnlichen „offenen" Ecgonin und dem ihm zugehörigen „offenen" Tropinoncarbonsäureester (V) von den beiden Methylgruppen in 2 und 6 dasselbe zu verlangen. Diese Untersuchung ist bei den Ketobasen der allgemeinen Formel (VII) durch Anwesenheit von 3 asymmetrischen Kohlenstoffatomen in 2,3 und 6 Stellung erschwert. Die Untersuchung mußte sich vereinfachen, wenn das Kohlenstoffatom 3 durch Decarboxylierung seine Asymmetrie verlor. Daher erstreckte sich die Untersuchung zunächst auf die decarboxylierten Basen und es konnten dann auch Rückschlüsse auf die Monoesterbasen gezogen werden.

13) l. c.
14) B. 33, 416 [1900].

Zur Untersuchung wurde die Ketobase III gewählt, die schon von Mück dargestellt und auch reduziert worden war.

Mit dem gleichen Problem der Schaffung „offener", tropinähnlicher Basen beschäftigten sich auch Staudinger und Reichstein[15]. Sie erhielten das „offene" Tropin auf ganz anderem Wege. Sie kondensierten Ameisensäureester mit 2 Mol. Allylbromid und Zink zum Diallylcarbinol. Dieses wurde acetyliert und durch Anlagerung von Bromwasserstoff das 2,6-Dibromheptan-4-ol-acetat (VIII) gewonnen.

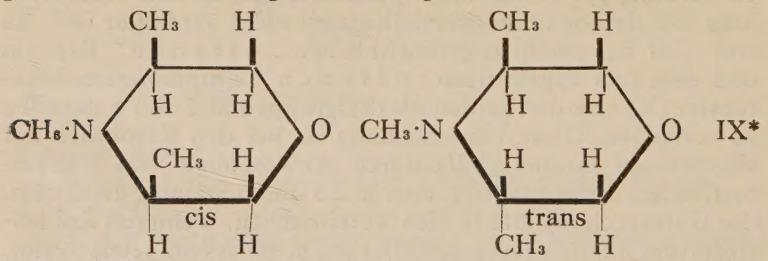


VIII

Die Umsetzung dieses Produktes mit Methylamin führte sie zum „offenen" Tropin und daraus durch Oxydation zum „offenen" Tropinon. Die sterischen Verhältnisse bei diesen Basen wurden schon von Staudinger und seinen Mitarbeitern[16] untersucht. Es blieben aber noch einige Fragen zweifelhaft und zudem bestanden auch scheinbar Widersprüche mit den Ergebnissen von Mück. Daher wurde der ganze Fragenkomplex nochmals eingehend bearbeitet.

Die theoretischen Möglichkeiten der sterischen Anordnung beim „offenen" Tropinon und beim „offenen" Tropin sollen jetzt kurz erläutert werden.

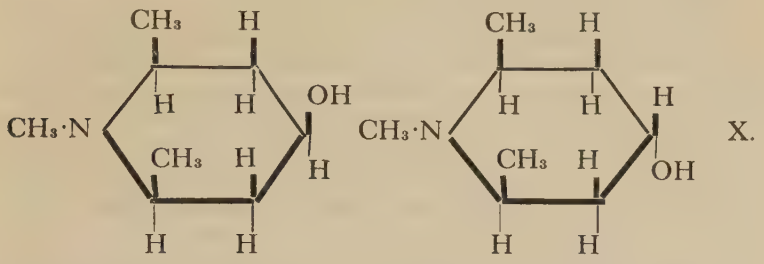
Das „offene" Tropinon (III) existiert in zwei sterischen Isomeren, die sich durch die Stellung der Methylgruppen in 2 und 6 in Bezug auf die Ringebene unterscheiden:



IX*

15) Reichstein, Dissertation Zürich [1924].
16) Reichstein, Dissertation Zürich [1924], Anmkg. S. 18.
*) Die stark gezeichnete Seite des Piperidinringes ist die vordere, dem Beschauer zugewandte Seite. Die vertikalen dicken Striche deuten auf die oberhalb, die kleinen dünnen Striche auf die unterhalb der Ringebene gelagerten Gruppen hin.

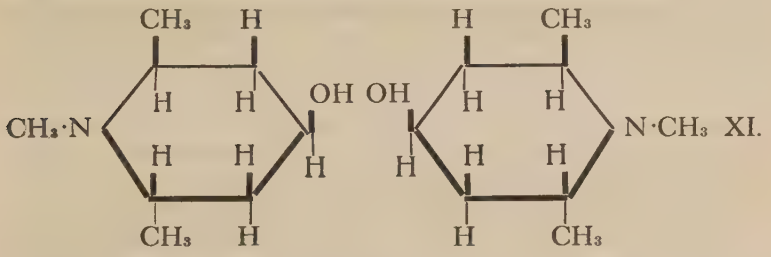
Sie sollen als cis- und trans-Form bezeichnet werden. Die cis-Form ist eine Mesoform, aber die trans-Form ist eine Racemform und müßte in optische Antipoden zerlegbar sein. Die Reduktion der cis-Form sollte theoretisch zwei Alkoholbasen (X) liefern:



X.

Sie sind geometrisch isomer an dem das Hydroxyl tragenden Kohlenstoffatom. Eine davon entspricht dem Tropin, die andere dem ψ-Tropin. Die tropinähnliche sollte sich durch Behandeln mit Natriumamylat in die ψ-Form umlagern lassen, wie es Willstätter[17] für das Tropin selbst gezeigt hat. Diese beiden Alkoholbasen (X) sind nicht Antipoden und dürften demnach nicht spaltbar sein.

Dagegen sollte die Reduktion der trans-Form der Ketobase (IX) nur eine Alkoholbase liefern, da hier eine der obigen ähnliche geometrische Isomerie nicht möglich ist.



XI.

Diese Alkoholbase müßte jedoch in optische Antipoden spaltbar sein, da die Spiegelbilder (XI) nicht deckungsgleich sind. Gegen Behandlung mit Natriumamylat sollte diese Base unempfindlich sein, denn eine Umlagerung des alkoholischen

17) B. 29, 944 [1896].

Hydroxyls würde infolge der trans-Stellung der Methylgruppen ohne Einfluß bleiben. Die Konfiguration dieser Base entspricht mithin nicht der des natürlichen Tropins, zu ihr gibt es kein natürliches Analogon.

Das „offene" Tropinon (III) wurde aus vier verschiedenen Ausgangsmaterialien gewonnen.

1.) Die Verseifung der Monomethylesterbase (V), die im Versuchsteil genau beschrieben ist, lieferte eine einheitliche Ketobase, die in Form verschiedener Salze und als Oxim festgelegt wurde. Diese ist die cis-(meso) Form.

2. u. 3.) Die Verseifung der beiden Diesterbasen (I u. II) ergab, obgleich beide sorgfältig über kristallisierte Derivate gereinigt und somit als sterisch einheitlich anzusehen waren, keine einheitliche Ketobase, es konnten vielmehr zwei verschiedene Stereoisomere nachgewiesen werden. Die eine, in weitaus größerer Menge entstehend, war identisch mit der bereits erwähnten, d. h. der cis-Form. Von der zweiten Base, der trans-(racem)-Form konnten außer dem Oxim keine kristallisierten Derivate in reinem Zustand gewonnen werden. Die Oxime der beiden Formen unterscheiden sich charakteristisch. Im Fall der Diaethylesterbase (I) scheint etwas mehr von der trans-Form zu entstehen als im Falle der Dimethylesterbase (II).

4.) Als vierte Methode zur Gewinnung der Ketobase (III) bestand die Möglichkeit der direkten Kondensation aus Acetondicarbonsäure, Methylamin und Acetaldehyd nach Petrenko-Kritschenko. Von dieser Möglichkeit war auch bei den Untersuchungen Staudingers und seiner Mitarbeiter schon Gebrauch gemacht worden. Es wurde in Uebereinstimmung mit Staudinger ein Gemisch zweier Ketone erhalten. Die Menge der trans-Form war hier größer als in den Fällen 2 und 3.

Die aus reinen und sterisch einheitlichen Salzen abgeschiedene cis-Form der Ketobase lieferte ein schön kristallisierendes bromcamphersulfosaures Salz, das bei der fraktionierten Kristallisation sich als nicht zerlegbar erwies. Die daraus frei gemachte Base ergab in keiner Fraktion eine Drehung der Ebene des polarisierten Lichts. Wie aus den Erläuterungen über die sterischen Verhältnisse zu ersehen ist, darf die eine der möglichen Formen der Ketobase nicht zerlegbar sein (IX, cis). Der genannte negative Befund

war also ein Hinweis auf die sterische Zugehörigkeit dieser Form der Ketobase zur cis-Konfiguration. Mit der trans-Form wurde ein Versuch der Spaltung nicht angestellt, da sie nicht frei von der cis-Form erhalten werden konnte.

Die nach verschiedenen Methoden wie z. B. mit Natriumamalgam in saurer Lösung, mit Zink und Jodwasserstoff und auf elektrolytischem Wege durchgeführte Reduktion der reinen cis-Form ergab eine einheitliche Alkoholbase. Die Reduktion des Tropinons mit Zink und Jodwasserstoff[18] liefert, ebenso wie die elektrolytische[19], Tropin neben Pseudotropin. Die in unserem Falle erhaltene einheitliche Alkoholbase erwies sich wieder als mit Bromcamphersulfosäure, mit der sie auch ein kristallisiertes Salz lieferte, nicht spaltbar. Das ist ein weiterer wichtiger Grund, diese Alkoholbase und ihr zugehöriges Keton der cis-Reihe zuzuweisen. Da die Alkoholbase sich gegen Natriumamylat als nicht umlagerungsfähig erwies, mußte es sich um die ψ-Form (X) handeln. Dieses steht in Uebereinstimmung mit einem Versuch Reichsteins[20], der diese Form als das Produkt der Umlagerung einer anderen erhalten hat.

Nach dem Ergebnis der verschiedenen Reduktionsverfahren ist anzunehmen, daß in diesem Falle, noch mehr als beim Tropin, die ψ-Form bevorzugt wird und daß keine alkalilabile sterisch dem wahren Tropin entsprechende Form gebildet wird. Die Reduktion mit Zink und Jodwasserstoff wurde allerdings, ebenso wie die elektrolytische, nur einmal durchgeführt. Es wäre möglich, daß bei Variationen der Methode in diesen Fällen auch die alkalilabile Form zu finden ist.

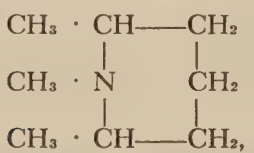
Bei der Reduktion der die trans-Form der Ketobase enthaltenden Mutterlaugen, wie sie bei den Gewinnungsmethoden 2,3 und 4 nach möglichster Abtrennung der cis-Form anfallen, wurde erwartungsgemäß neben der cis-Alkoholbase eine isomere gefunden, die im Gegensatz zur cis-Form fest wurde. Sie konnte daher gut isoliert und gereinigt werden. Bei der Behandlung mit Natriumamylat erwies sie sich ebenfalls als alkalistabil. Das steht in voller Uebereinstimmung mit der Theorie. Die nunmehr schon gut gestützte Annahme, daß die feste Alkoholbase die trans-Form sein muß, wird end-

18) B. 33, 1170—75 [1900].
19) DRP. 95 623, 96 362, 115 517.
20) l. c.

gültig bewiesen durch das Gelingen des Versuchs einer Zerlegung in optisch aktive Komponenten mittels Bromcampher-sulfosäure. Da nur wenig Base zur Verfügung stand, konnte die fraktionierte Kristallisation nicht so weit geführt werden, daß mit einiger Wahrscheinlichkeit von einer vollständigen Trennung gesprochen werden konnte. Jedoch genügen die bei der Polarisation erhaltenen Rechts- und Linkseffekte zur Sicherung des Nachweises, daß in dieser Form eine Racemform vorliegt.

Diese Befunde führen zu demselben Ergebnis, zu dem Staudinger und seine Mitarbeiter auf anderem Wege gelangt sind. Die immer noch bestehenden Unklarheiten bezüglich der physiologischen Wirkungen der Derivate der einzelnen Isomeren sind zum Schluß in einem besonderen Abschnitt zusammengestellt.

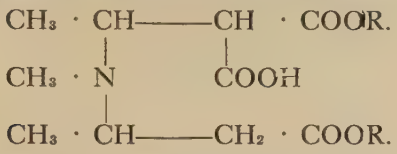
Bei der Reduktion mit Zink und Jodwasserstoff entsteht zu etwa gleichen Teilen mit der Alkoholbase ein dem Tropan entsprechendes, weiter reduziertes Produkt:



dessen sterische Zugehörigkeit dieselbe sein muß, wie die der Ketobase; es ist somit als die cis-Form des 1, 2, 6-Trimethylpiperidins anzusprechen.

Einer Erklärung bedarf noch die unerwartete Tatsache, daß man bei der Decarboxylierung der beiden Diesterbasen I und II, die mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit als sterisch einheitlich zur Verwendung gelangten, ein sterisch uneinheitliches Produkt gewinnt. Ein Versuch zur Erklärung liegt in der Annahme, daß während des zur Decarboxylierung erforderlichen Erwärmens mit Säure zum Teil Ringöffnung unter Hydrolyse und Rückbildung der Ausgangsprodukte Acetaldehyd, Methylamin und Acetondicarbonester und anschließend eine Neukondensation in einem anderen sterischen Sinne erfolgt. Eine Stütze findet diese Theorie in der Beobachtung, daß während des Verseifungsprozesses freier Acetaldehyd deutlich nachzuweisen ist. Eine zweite Möglichkeit sei noch

angedeutet. Das Ringketon könnte als β-Ketosäureester intermediär eine Art „Säurespaltung“ erleiden:

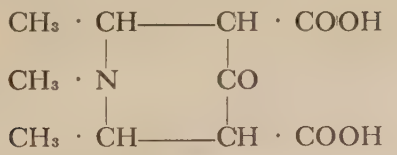


Durch diese Ringöffnung ist freie Drehbarkeit der Gruppen gegeben und es könnte unter Bildung einer anderen sterischen Anordnung wieder Ringschluß eintreten.

Daß die Menge der entstehenden trans-Form bei Verseifung der Base II scheinbar geringer ist als bei der der Base I, könnte an der häufig beobachteten leichteren Verseifbarkeit des Methylesters gegenüber dem Aethylester seinen Grund haben.

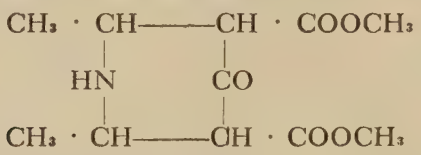
Daß bei der Verseifung der Monoesterbase V die trans-Form scheinbar nicht entsteht, ließe sich auf dem zuerst angedeuteten Wege auch erklären. Durch eine Hydrolyse entstünde in diesem Falle nicht Acetondicarbonester sondern Acetessigester und dieser ist kaum rückwärts kondensationsfähig.

Bezüglich der sterischen Zugehörigkeit der Base V ist nach diesen Ergebnissen der Rückschluß zu ziehen, daß diese in derselben Konfiguration vorliegt wie die daraus entstehende Ketobase, also der cis-Form. Sowohl bei der Synthese der Basen I und II sowie der der Base V ist anzunehmen, daß neben viel cis-Form auch etwas trans-Form gebildet wird. Durch die stattfindende Reinigung über kristallisierte Verbindungen wird aber die sterisch einheitliche cis-Form isoliert. Bei der Kondensation des „o f f e n e n“ Tropinons aus Acetondicarbonsäure dagegen wird das primäre Kondensationsprodukt, die Dicarbonsäure



die wohl als cis- und trans-Form gebildet wird, nicht isoliert und gereinigt, und so findet man dann ein Gemisch zweier „o f f e n e r“ Tropinone.

Die cis-Form der Ketobase III konnte noch auf einem anderen Weg erhalten werden, nämlich durch Methylierung ihrer Nor-Verbindung, die ihrerseits wieder durch Verseifung der sekundären Dimethylesterbase



gewonnen wurde.

Der Unterschied zwischen Tropin und „ o f f e n e m " Tropin ist nicht nur ein rein struktureller. Er zeigt sich auch beim Vergleich der Derivate der sich entsprechenden Formen der beiden Basen bezüglich ihrer Wirkung auf den Organismus.

Tropin und ψ-Tropin liefern beide einen anaesthetisch wirksamen Benzoesäureester und zwar wirkt das Benzoyltropein schwächer als das Benzoyl-ψ-tropein, das bekannte Tropacocain[21]. Auch die „ o f f e n e n " Tropine liefern in ihren drei Formen Benzoesäureester[22] mit anaesthetischer Wirkung.

Differenzierter erscheinen die einzelnen Formen in der physiologischen Wirkung ihrer Mandelsäure- und Tropasäureester, deren Einfluß auf das parasympathische System ihre Verwendung als Mydriatica bedingt. Das tropasaure Tropin oder Atropin sowie das mandelsaure Tropin oder Homatropin wirken beide sehr stark mydriatisch. Tropyl-ψ-tropein[23] sowie ψ-Homatropin[24] zeigen beide k e i n e mydriatische Wirkung, das erstere ist als Herzgift noch halb so stark wie Atropin.

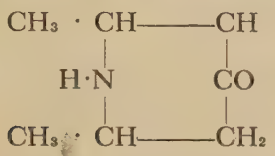
In der Dissertation R e i c h s t e i n s ist bemerkt, daß das „ o f f e n e " Tropin weder in der alkalilabilen noch in der ψ-Form einen mydriatisch wirksamen Mandelsäureester liefert, daß diese Wirkung aber dem Mandelsäureester der trans-Form, die ja beim Tropin nicht existiert, zukommt. Der von mir dargestellte Tropasäureester der ψ-Form zeigte bei der pharmakologischen Prüfung sowohl mydriatische als auch Herzwirkung, allerdings gegenüber dem Atropin in 100fach geschwächtem Maße. Der Vergleich mit dem Tropasäureester der alkalilabilen Form wäre interessant.

21) A. 434, 116 [1923].
22) Dissertationen R e i c h s t e i n und M ü c k.
23) B. 25, 936 [1892].
24) B. 25, 933 [1892].

Es hat jedenfalls den Anschein, als ob sich nicht durchweg geltende Regeln über die Beziehung der Konfiguration dieser Basen zu ihrer physiologischen Wirkung aufstellen ließen.

Versuchsteil.

2,6-Dimethyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester.



Zu einer eisgekühlten Lösung von 1,1 g Ammoniumchlorid und 3 g Acetaldehyd in 15 ccm Wasser und 3 g Eisessig fügt man allmählich 4,7 g Dikaliumsalz der Acetondicarbonmethylestersäure[25] feingepulvert hinzu. Man läßt ohne weitere Kühlung 2—3 Stunden stehen, wobei sich dauernd Kohlensäure entwickelt. Nach dieser Zeit ist die Gasentwicklung beendet. Man versetzt die Flüssigkeit mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion und äthert aus. Der Aether nimmt geringe Mengen nichtbasischer Produkte auf. Dann setzt man die Base durch Zugabe eines Ueberschusses von Kaliumcarbonat in Freiheit. Die in Wasser nicht unlösliche Base wird ausgeäthert und man erhält etwa 3 g, d. h. 80% d. Th. Auf Zusatz von conc. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion beginnt in kurzer Zeit die Kristallisation des Salzes. Es läßt sich aus absol. Alkohol umkristallisieren und bildet kleine Nadeln vom Zersetzungspunkt 172—173°. Das reine Salz erhält man in einer Ausbeute von etwa 50% d. Theorie.

4,781 mg Sbst. : 8,575 mg CO_2, 3,09 mg H_2O
0,0941 g Sbst. : 0,0607 g AgCl
$C_9H_{16}O_3NCl$: Ber. C 48,73, H 7,29, Cl 16,00
Gef. C 48,91, H 7,23, Cl 15,95.

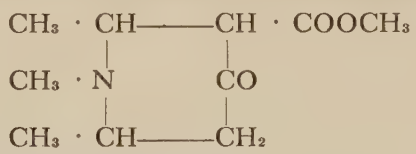
N-Benzoylverbindung. 2,2 g salzsaures Salz werden in 25 ccm 40%iger Kaliumcarbonatlösung aufgelöst und 5,7 g Benzoylchlorid dazugefügt. Das Gemisch wird unter Zugabe von Eis solange geschüttelt, bis der Geruch nach Benzoyl-

25) A. 434, 121 [1923].

chlorid verschwunden ist. Es scheidet sich eine schmierige Masse ab, die in heißem Ligroin gelöst wird. Beim Abkühlen der Lösung scheidet sich die N-Benzoylverbindung in schönen Kristallen aus. Sie sind säureunlöslich, die alkoholische Lösung gibt mit Eisenchlorid Rotfärbung. Die Substanz schmilzt bei 126°.

0,1341 g Sbst. : 5,4 ccm N (18°, 757 mm)
$C_{16}H_{19}O_4N$: Ber. N 4,84, Gef. N 4,70.

1, 2, 6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester.



In die in einer Kältemischung gekühlte Lösung von 1,5 g salzsaurem Methylamin, 2,5 g Eisessig und 3 g Acetaldehyd in 25 ccm Wasser werden 4,7 g Dikalaumsalz der Acetondicarbonmethylestersäure allmählich eingetragen. Man läßt die Lösung noch eine halbe Stunde in der Kältemischung stehen und überläßt sie dann ohne weitere Kühlung für zwei Stunden sich selbst. Dann äthert man die sauer reagierende Flüssigkeit aus und versetzt sie mit Kaliumcarbonat bis zur stark alkalischen Reaktion. Durch gutes Ausäthern lassen sich dann 2,6 g der schwach gelblichen, öligen Base gewinnen, die man mit starker Salzsäure neutralisiert. Die Kristallisation des Salzes beginnt nach einigen Minuten. Es läßt sich aus Aceton umkristallisieren, enthält dann 1 Mol. Kristallwasser und schmilzt bei 105—106°. Es ist in Wasser und Alkohol leicht löslich. Ein mit dem beschriebenen identisches Produkt hatte Mohs[26] schon früher durch halbseitige alkalische Verseifung des 1, 2, 6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-dimethylesters erhalten.

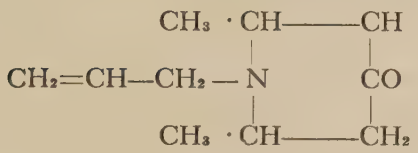
Phenylhydrazon. 4 g der oben beschriebenen Base werden mit 2,35 g Phenylhydrazin gemischt. Die Mischung bleibt 3—4 Tage stehen. Die Masse zerfällt nach gutem Durchkneten mit Aether zu einem trockenen Pulver, während ein Teil sich in Aether löst. Aus den ätherlöslichen Anteilen er-

26) Mohs, Dissertation Frankfurt [1928].

hält man nach Verdunsten des Lösungsmittels nach einigem Stehen in schlechter Ausbeute Kristalle, die das Phenylhydrazon darstellen. Sie bilden nach dem Umkristallisieren aus Ligroin kleine, schmale Prismen vom Schmelzpunkt 135°.

4,918 mg Sbst. : 11,980 mg CO_2, 3,64 mg H_2O.
3,151 mg Sbst. : 0,403 ccm N (24°, 751 mm).
$C_{16}H_{23}O_2N_3$. Ber. C 66,40, H 8,02, N 14,52.
Gef. C 66,44, H 8,28, N 14,51.

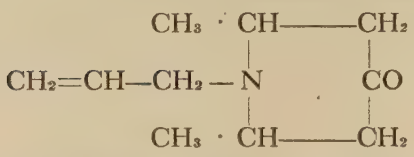
1-Allyl-2,6-dimethyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester.



In eine Lösung von 1,85 g salzsaurem Allylamin und 2,5 g Acetaldehyd in 25 ccm Wasser und 3 g Eisessig, die in einer Kältemischung gekühlt wird, trägt man 4,7 g Dikaliumsalz der Acetondicarbonmethylestersäure ein. Man läßt dann eine Viertelstunde in Eiskühlung stehen, dann noch zwei Stunden ohne weitere Kühlung, macht darauf mit Salzsäure kongosauer, äthert die Flüssigkeit aus und setzt die Base durch Zugabe von starkem Ammoniak in Freiheit. Durch gründliches Ausäthern der Lösung erhält man 3,2 g einer hellgelben, öligen, in Wasser nicht unlöslichen Base, die mit Perchlorsäure, Salzsäure, Salpetersäure und Bromwasserstoffsäure kristallisierte Salze gibt. Das salzsaure Salz ist leicht wasserlöslich und kristallisiert aus Aceton in Prismen mit einem Mol. Kristallwasser. Es schmilzt bei 117—118° unter Aufschäumen und Dunkelfärbung.

0,1172 g Sbst. : 0,2217 g CO_2, 0,0856 g H_2O.
0,1858 g Sbst. : 8,5 ccm N (22°, 762 mm)
0,2063 g Sbst. : 0,1069 g AgCl.
$C_{12}H_{20}O_3NCl + H_2O$: Ber. C 51,49, H 7,93, N 5,01, Cl 12,68.
Gef. C 51,59, H 8,18, N 5,30, Cl 12,82.
0,1111 g Sbst. verlier. beim Trocknen im Vakuum (80°) 0,0072 g.
Ber. H_2O 6,44. Gef. H_2O 6,48.

1-Allyl-2,6-dimethyl-4-oxo-piperidin.



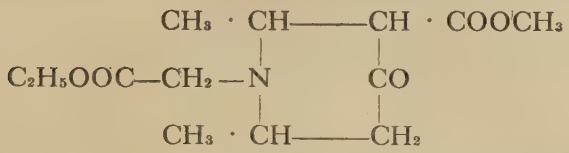
Die Abspaltung der Carbomethoxygruppe aus dem 1-Allyl-2,6-dimethyl-4-oxo-piperidin - 3 - carbonsäuremethylester wurde auf verschiedenen Wegen versucht. Die in üblicher Weise (s. S. 28) vorgenommene Verseifung durch längeres Erhitzen mit Salzsäure führte auch hier zum Ziel. Auch durch alkalische Verseifung konnte das gesuchte Keton erhalten werden.

2,5 g Esterbase wurden in 50 ccm 5%iger Barytlauge aufgelöst. Nach zweitägigem Stehen war der Geruch des Allylamins deutlich wahrnehmbar. Als nach 5 Tagen die Abscheidung vom Bariumcarbonat sich nicht mehr vermehrte, wurde abfiltriert und das überschüssige Barium genau mit Schwefelsäure ausgefällt. Trotzdem kein Ueberschuß von Schwefelsäure vorhanden war, zeigte die Lösung noch kongosaure Reaktion. Da auch die Abscheidung von Bariumcarbonat noch nicht die Hälfte der zu erwartenden Menge betrug, war anzunehmen, daß in der Lösung das Bariumsalz der freien Aminocarbonsäure enthalten war. Beim Erwärmen der mit Schwefelsäure angesäuerten Lösung trat denn auch Kohlensäureentwicklung auf. Nach einstündigem Erwärmen war diese beendet. Die Base wurde mit Alkali abgeschieden, ausgeäthert und aus dem Rückstand direkt das Oxim dargestellt. Die Base bildet ein hellgelbes, wasserlösliches Oel, das nur schwer Salze bildet. Diese sind sehr hyproskopisch. Die Ausbeute am Base beträgt etwa 0,5 g, das sind 25% d. Th.

O x i m. Zu einer Lösung von 0,1 g Ketobase in 2 ccm Alkohol wird eine Lösung von 0,1 g salzsaurem Hydroxylamin in 1 ccm Wasser gegeben. Nach dem Verdunsten des Alkohols wird das Oxim durch Zugabe von Kaliumcarbonat abgeschieden, in Aether aufgenommen und aus Ligroin umkristallisiert. Es bildet tafelförmige Plättchen vom Schmp. 100°.

4,916 mg Sbst. : 11,900 mg CO_2, 4,24 mg H_2O.
0,1156 g Sbst. : 15,4 ccm N (21°, 759 mm).
$C_{10}H_{18}N_2O$. Ber. C 65,88, H 9,96, N 15,37.
Gef. C 66,02, H 9,65, N 15,45.

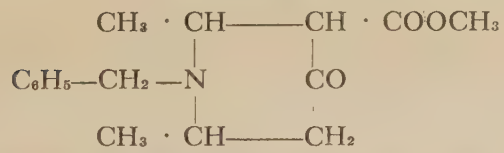
1-Carbaethoxymethyl-2,6-dimethyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester.



In eine eiskalte Lösung von 2,8 g Glykokollesterhydrochlorid und 3 g Acetaldehyd in 10 ccm 2 n-Salzsäure trägt man allmählich 4,7 g Dikaliumsalz der Acetondicarbonmethylestersäure ein. Es tritt bald Kohlensäureentwicklung auf. Nach 5—6 Stunden wird die saure Lösung gut ausgeäthert und dann die Base mit Pottasche freigemacht. Die Rohausbeute ist recht gut. Mit Salzsäure erhält man jedoch nur wenig kristallisiertes Hydrochlorid, die Hauptmenge bleibt sirupartig. Das Salz läßt sich aus Essigester mit Zusatz von wenig Aceton umkristallisieren. Es enthält 1 Mol. Kristallwasser und schmilzt bei 96—97°.

4,961 mg Sbst. : 8,659 mg CO_2, 3,29 mg H_2O.
3,078 mg Sbst. : 0,108 ccm N (22°, 754 mm)
3,676 mg Sbst. : 0,401 mg Cl.
$C_{13}H_{22}O_5NCl + H_2O$. Ber. C 47,90, H 7,43, N 4,30, Cl 10,89.
Gef. C 47,60, H 7,42, N 4,03, Cl 10,90.
4,545 mg Sbst. : 8,430 mg CO_2, 2,91 mg H_2O.
$C_{13}H_{22}O_5NCl$: Ber. C 50,71, H 7,21,
Gef. C 50,59, H 7,16.

1-Benzyl-2,6-dimethyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester.

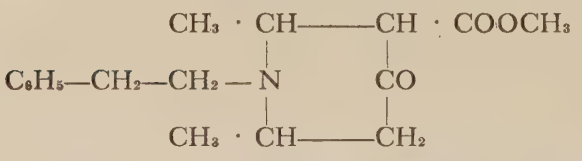


In eine auf —5 bis —10° abgekühlte Lösung von 2,15 g salzsaurem Benzylamin und 3 g Acetaldehyd in einer Mischung aus 30 ccm Wasser und 2,2 g Eisessig trägt man allmählich 3,5 Dikaliumsalz der Acetondicarbonmethylestersäure

ein. Nachdem die Flüssigkeit ohne weitere Kühlung vier Stunden gestanden hat, macht man sie mit Salzsäure kongosauer, aethert aus und setzt die Base durch Zugabe eines Ueberschusses von starkem Ammoniak in Freiheit. Durch Ausaethern gewinnt man die ölige Base, die mit Salzsäure neutralisiert wird. Das Salz beginnt nach kurzem Stehen zu kristallisieren. Es läßt sich aus einer Mischung von gleichen Teilen Aceton und absol. Alkohol umkristallisieren. Man erhält das reine Salz vom Zersetzungspunkt 157—158° in einer Ausbeute von rund 40%. Es kristallisiert in Nadeln und erzeugt auf der Zunge schwache Anaesthesie.

4,881 mg Sbst. : 11,04 mg CO_2, 3,10 mg H_2O.
0,1096 g Sbst. : 4,4 ccm N (23°, 748 mm).
0,1048 g Sbst. : 0,0501 AgCl.
$C_{16}H_{22}O_3NCl$. Ber. C 61,61, H 7,12, N 4,49, Cl 11,40.
Gef. C 61,69, H 7,11, N 4,56, Cl 11,80.

1-Phenyläthyl-2,6-dimethyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester.

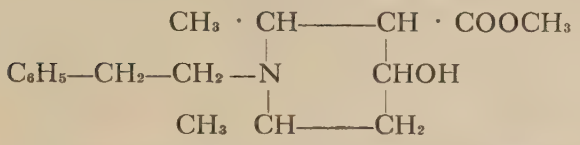


In eine auf —5° abgekühlte Lösung von 3 g salzsaurem Phenyläthylamin und 4 g Acetaldehyd in 20 ccm Wasser und 3 g Eisessig werden 4,7 g Dikaliumsalz der Acetondicarbonmethylestersäure eingetragen. Man läßt die Mischung 2—3 Stunden ohne weitere Kühlung stehen. Die anfangs klare Flüssigkeit wird in dieser Zeit trübe. Man macht dann mit Salzsäure kongosauer, schüttelt wiederholt mit Chloroform aus und setzt dann die Base durch Zusatz eines Ueberschusses von starkem Ammoniak in Freiheit. Durch Ausäthern erhält man ein gelbes Oel, das beim Versetzen mit der berechneten Menge starker Salzsäure fast augenblicklich zu einem Kristallbrei erstarrt. Das salzsaure Salz läßt sich aus Aceton umkristallisieren. Man erhält es in 45%iger Ausbeute. Es bildet große Prismen, die mit einem Mol. Kristallwasser kristallisieren und bei 126—127° unter Aufschäumen und Bräunung

schmelzen. Das Salz erzeugt auf der Zunge deutliche Anaesthesie. Für praktische Verwendung reicht die Wirkung nicht aus.

1,82 g Sbst. : verlieren im Vakuum (80°) 0,096 g.
$C_{17}H_{24}O_3NCl + H_2O$: Ber. H_2O 5,24, Gef. H_2O 5,27.
0,1140 g Sbst. : 0,2609 g CO_2, 0,0731 g H_2O.
0,3547 g Sbst. : 0,1549 g AgCl.
$C_{17}H_{24}O_3NCl$: Ber. C 62,65, H 7,43, Cl 10,89.
Gef. C 62,42, H 7,17, Cl 10,80.

1— Phenyläthyl-2,6-dimethyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäuremethylester.



10 g salzsaures Salz der vorstehend beschriebenen Ketobase werden in 100 ccm Wasser gelöst und unter Zugabe von 1 g Platinmohr 12 Stunden bei 2,5 Atmosphären Druck und 50° in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Beendigung der Reduktion wird die Lösung im Vakuum eingeengt und dann ganz eingetrocknet. Das Reaktionsprodukt zeigt keine Enolreaktion mehr. Beim Aufnehmen mit Alkohol und darauf folgendem vorsichtigen Zusatz von Aether liefert das Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von etwa 2,5 g Kristalle, die bei 195—196° schmelzen. Die Analyse ergibt das Vorliegen einer Alkoholbase. Das salzsaure Salz ist in Wasser und Alkohol leicht löslich. Aus den Rückständen von etwa 7,5 g waren kristallisierte Produkte oder deren Derivate nicht mehr zu erhalten. Die freigemachte Base ließ sich im Vakuum nicht destillieren.

Offenbar entstehen bei der Reduktion der Ketogruppe zwei Alkoholbasen, da das Kohlenstoffatom asymmetrisch wird. So erklärt es sich, daß das Reduktionsprodukt nicht einheitlich ist.

4,645 mg Sbst. : 10,550 mg CO_2, 3,42 mg H_2O.
$C_{17}H_{26}O_3NCl$. Ber. C 62,25, H 8,00. Gef. C 61,94, H 8,18.

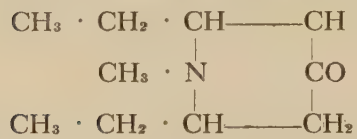
Paranitrobenzoesäureester. 0,2 g salzsaures Salz der Alkoholbase werden mit 0,2 g p-Nitrobenzoylchlorid

über kleiner Flamme zusammengeschmolzen, bis die Schmelze klar ist. Das Reaktionsprodukt zerfällt beim Anreiben mit Aether zu einem Pulver. Dieses wird in Wasser gelöst, die Lösung ausgeäthert und dann die Esterbase durch Kaliumcarbonat abgeschieden. Sie wird mit Aether aufgenommen und aus Petrolaether umkristallisiert. Sie erscheint daraus in Nadeln vom Schmelzpunkt 133°.

4,828 mg Sbst. : 11,620 mg CO_2, 2,85 mg H_2O.

$C_{24}H_{28}N_2O_6$: Ber. C 65,42, H 6,41.
Gef. C 65,65, H 6,61.

1-Methyl-2,6-diaethyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester.

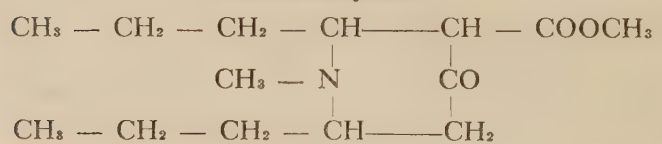


Fügt man zu einer eiskalten Lösung von 2,1 g salzsaurem Methylamin und 3,5 g Propionaldehyd in 30 ccm 2 n-Salzsäure allmählich 7 g Dikaliumsalz der Acetondicarbonmethylestersäure, so kann man nach eintägigem Stehen der Flüssigkeit nach Zugabe eines Ueberschusses von Ammoniak 1,4 g Base mit Aether ausschütteln. Gibt man zu der Base tropfenweise 38%ige Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion, so scheiden sich nach kurzer Zeit schöne Kristalle des Hydrochlorids ab. Das Salz läßt sich aus Aceton umkristallisieren und schmilzt bei 144—145° unter Zersetzung. Die Ausbeute beträgt etwa 20% d. Th.

4,934 mg Sbst. : 9,860 mg CO_2, 3,64 mg H_2O.

$C_{12}H_{22}O_3NCl$. Ber. C 54,62, H 8,41.
Gef. C 54,50, H 8,26.

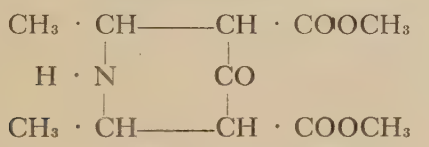
1-Methyl-2,6-dipropyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester.



Zu einer Lösung von 1,45 g n-Butyraldehyd in 15 ccm Methanol fügt man eine solche von 2,35 g Dikaliumsalz der Acetondicarbonmethylestersäure und 0,7 g salzsaurem Methylamin in 15 ccm Wasser. Die Mischung bleibt über Nacht verschlossen stehen. Dann läßt man den Alkohol an der Luft verdunsten, macht den wässrigen Rückstand mit Salzsäure kongosauer und aethert ihn gründlich aus. Danach wird die Base durch Zugabe eines Ueberschusses von Ammoniak in Freiheit gesetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Die nach Verjagung des Aethers zurückbleibende ölige Base versetzt man bis zur kongosauren Reaktion mit Salpetersäure. Die Kristallisation des Salzes beginnt nach wenigen Minuten. Man kristallisiert es aus Aceton um und erhält es in 5—10%iger Ausbeute. Es schmilzt unter Zersetzung bei 127—128°.

0,1238 g Sbst. : 0,2404 g CO_2, 0,0934 g H_2O.
0,1341 g Sbst. : 10,2 ccm N (16°, 759 mm).
$C_{14}H_{26}O_6N_2$. Ber. C 52,80, H 8,24, N 8,80.
Gef. C 52,96, H 8,44, N 8,97.

2,6-Dimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester.



Versetzt man eine Mischung von 25 g Acetondicarbonsäuredimethylester und 20 g Acetaldehyd mit einer Lösung von 15 g Ammoniumbromid in 20 ccm Wasser und 20 ccm Methanol, so setzt unter Erwärmung die Reaktion ein. Man läßt das Gemisch über Nacht stehen und kann am nächsten Tag einen Teil des bromwasserstoffsauren Salzes der neuen Base direkt absaugen. Die Mutterlauge wird zur Vertreibung des überschüssigen Aldehyds kurz auf dem Wasserbad auf 50—60° erwärmt, und dann die Base durch Kaliumcarbonat abgeschieden und in Aether aufgenommen. Aus der Aetherlösung kristallisiert in beträchtlicher Menge zunächst ein stickstofffreier Körper. Nach zweitägigem Stehen kann man diesen abfiltrieren und den Aether verjagen. Aus dem Rückstand kristallisiert die Base dann in schön ausgebildeten derben

Prismen in einer Ausbeute von etwa 40% d. Th. Es bleibt nur wenig Schmiere zurück. Die auf Ton abgepreßte Base läßt sich aus Aether umkristallisieren und schmilzt dann bei 81°. Sie liefert schwer lösliche Salze mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Perchlorsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure.

4,650 mg Sbst. : 9,270 mg CO_2, 2,98 mg H_2O.

$C_{11}H_{17}O_5N$. Ber. C 54,29, H 7,05.

Gef. C 54,37, H 7,17.

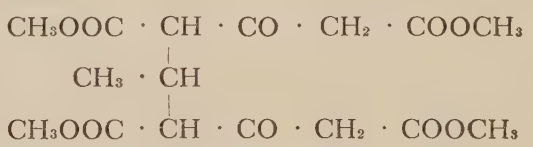
N-Benzoylverbindung. 1,2 g Base werden unter starker Kühlung mit 2 g Benzoylchlorid in aetzalkalischer Lösung nach Schotten-Baumann benzoyliert. Es scheidet sich in etwa 50%iger Ausbeute ein Oel ab, das in Chloroform aufgenommen wird. Die Lösung hinterläßt beim Verdunsten einen Syrup, der bald durchkristallisiert. Die Substanz läßt sich aus 70%igem Alkohol umkristallisieren und bildet kurze Prismen, die bei 147° schmelzen. In alkoholischer Lösung tritt mit Eisenchlorid Rotfärbung ein. Der Körper ist säureunlöslich.

5,299 mg Sbst. : 12,060 mg CO_2, 2,97 mg H_2O.

$C_{18}H_{21}NO_6$. Ber. C 62,24, H 6,06.

Gef. C 62,07, H 6,27.

Der oben erwähnte stickstoffreie Körper kristallisiert aus Aceton in feinen verfilzten Nadeln und löst sich kaum mehr in Aether. Er schmilzt bei 139°. Die Analyse stimmt auf die Formel $C_{16}H_{22}O_{10}$. Es könnte sich um einen Körper folgender Konstitution handeln:

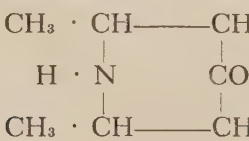


4,912 mg Sbst. : 9,235 mg CO_2, 2,56 mg H_2O.

$C_{16}H_{22}O_{10}$. Ber. C 51,32, H 5,93.

Gef. C 51,28 H 5,83.

2,6-Dimethyl-4-oxo-piperidin.



10 g 2,6-Dimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäuredimethylester werden mit 30 ccm 3 n-Salzsäure etwa 18 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Enolreaktion verschwunden ist. Dann wird die Ketobase durch Alkali abgeschieden, mit Aether aufgenommen und destilliert. Die Ausbeute beträgt etwa 50% d. Th. Die Base geht im Vakuum über als farbloses, etwas nachdunkelndes Oel und siedet unter 80 mm Druck bei 122—123°. Vermutlich ist die Base sterisch nicht ganz einheitlich; nach den an der entsprechenden N-Methylverbindung gemachten Erfahrungen dürfte sie aber fast ausschließlich aus der meso-Form (Methylgruppen in cis) bestehen. Die Base liefert Salze mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Perchlorsäure, Salpetersäure. Das salzsaure Salz kristallisiert auf Zusatz von wenig Aether zu seiner alkoholischen Lösung und schmilzt unter Zersetzung bei 204-205°.

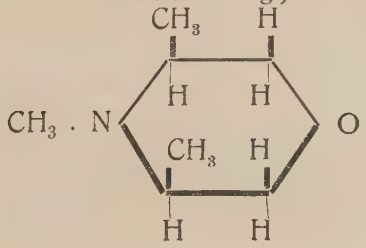
0,0834 g Sbst. verbrauchen 6,56 ccm n/10 -Salzsäure (f. = 1,0) gegen Methylorange.

$C_7H_{13}NO$. Ber. N 11,01, Gef. N 11,01.

Methylierung. Löst man 1 g Ketobase in 2 ccm Alkohol und gibt dazu 1 g Methyljodid, so scheiden sich nach etwa einer halben Stunde Kristalle ab, die den Schmelzpunkt 169-170° zeigen. Sie sind das jodwasserstoffsaure Salz der tertiären Base und identisch mit dem unten auf Seite 29 beschriebenen. Die daraus freigemachte Base liefert demgemäß auch das Oxim wie die unten beschriebene N-Methylbase. In der Mutterlauge des jodwasserstoffsauren Salzes findet sich noch eine weitere Substanz, nämlich das Jodid der durch zweifache Methylierung entstandenen quartären Base. Es ist demgemäß identisch mit dem unten S. 29 beschriebenen Jodmethylat der tertiären Base.

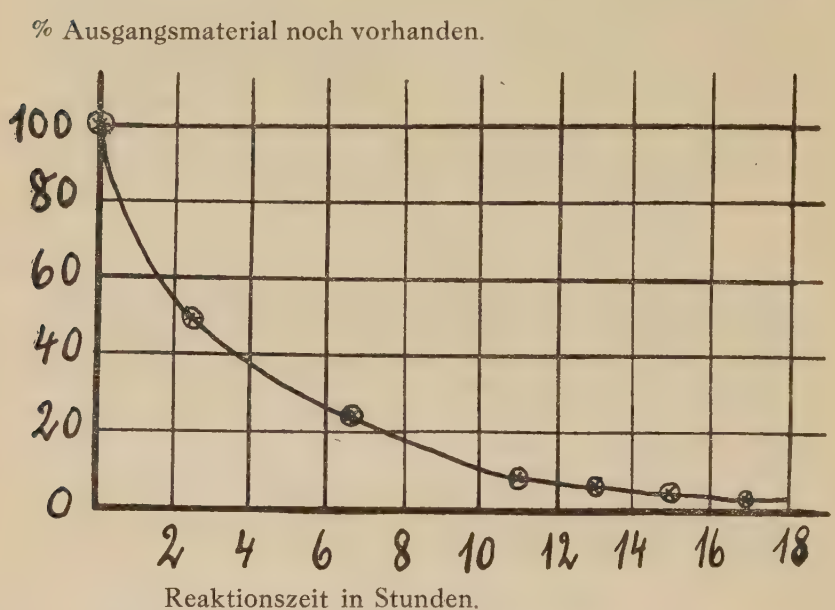
1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin.

I. Meso-Form (Methylgruppen in 2 und 6 in cis-Stellung).



1.) Aus dem 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester.

15 g salzsaures Salz der Monoesterbase werden in 50 ccm 3 n-Salzsäure bis zum Verschwinden der Enolreaktion im siedenden Wasserbad erwärmt, was etwa 18—20 Stunden dauert. Man prüft in der Weise, daß man eine Probe mit der 10—12-fachen Menge Wasser verdünnt und 1—2 Tropfen Eisenchloridlösung hinzufügt. Aus dem kolorimetrisch verfolgten Abklingen der Reaktion (vgl. die Kurve) ergibt sich, daß



die Abspaltung der Carbomethoxygruppe praktisch nach 18 Stunden vollständig ist. Die während des Erhitzens dunkel gewordene Lösung wird sauer ausgeäthert. Der Aether nimmt nur unbedeutende Mengen schmieriger Produkte auf. Dann neutralisiert man zuerst durch festes Kaliumcarbonat und scheidet darauf die Base durch 50%ige Kalilauge ab. Sie wird in Aether aufgenommen, mit Kaliumkarbonat getrocknet und im Vakuum destilliert. Sie geht unter 14 mm

Druck zwischen 78° und 90° über, die Hauptmenge bei 86°. Die Destillation ist nicht zu langsam zu leiten, da sonst ein beträchtlicher Teil der Base verharzt. Die Base ist ein gelbliches, dünnflüssiges Oel, das beim Stehen rasch dunkel wird und auch bei starker Kühlung nicht kristallisiert. Man erhält 6,5 g Base, das sind 60% der theoretischen Ausbeute. Die Base ist mit Wasser mischbar.

Die Base liefert ein bromwasserstoffsaures Salz, das sich aus Isopropylalkohol umkristallisieren läßt und kleine Säulen bildet. Es ist in Wasser leicht löslich, es schmilzt unter Dunkelfärbung bei 174—175°. Das jodwasserstoffsaure Salz kristallisiert aus absolutem Alkohol oder Aceton in prismatischen Kristallen vom Schmp. 169—170°. Das Perchlorat der Base kristallisiert aus Aceton in Prismen vom Schmp. 166—168°. Der Schmelzpunkt ist nicht scharf, das Salz sintert schon einige Grade tiefer. Das Pikrat ist in Wasser äußerst schwer löslich. Aus Aceton erscheint es in kleinen Säulen vom Schmp. 163—164° unter Zersetzung.

Das bromwasserstoffsaure, das jodwasserstoffsaure und das perchlorsaure Salz wurden aus den genannten Lösungsmitteln sorgfältig fraktioniert kristallisiert. Irgendwelche Anzeichen, daß eine zweite, stereoisomere Base (Racemform, Methylgruppen in 2 und 6 in trans-Stellung) beigemischt ist, haben sich dabei nicht ergeben. Die Salze sind vielmehr einheitlich. Die aus dem reinen bromwasserstoffsauren Salz freigemachte Base lieferte mit α-Bromcampher-π-sulfosäure ein aus Methanol kristallisierendes Salz; die daraus freigemachte Base lieferte in keiner Fraktion eine Drehung der Ebene des polarisierten Lichts.

Jodmethylat. Gibt man zu einer Lösung von 0,5 g Base in 1 ccm absol. Alkohol 0,5 g Methyljodid, so kristallisiert das Jodmethylat nach einigen Minuten in Blättchen aus. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol schmelzen sie bei 180° unter Zersetzung.

Oxim. Gibt man 1 g Ketobase in eine Lösung von 0,6 g salzsaurem Hydroxylamin in 2 ccm Wasser, so setzt die Reaktion unter Erwärmung momentan ein. Beim Verdunsten des Lösungsmittels erhält man das salzsaure Salz des Oxims in Nädelchen, die man aus absol. Alkohol umkristallisiert. Sie schmelzen bei 200° unter Bräunung und Aufschäumen.

Das mit Kaliumcarbonat freigemachte Oxim kristallisiert aus Petroläther in borsäureähnlichen Schuppen vom Schmp. 92°.

0,0897 g Sbst. verbrauchen 5,68 ccm n/10-Salzsäure (f. = 1,0) gegen Methylorange.

$C_8H_{16}N_2O$. Ber. N titrierbar 8,97,
Gef. N „ 8,86.

2.) Aus dem 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-diaethylester.

Die Vorschrift zu dieser Verseifung hat schon Mück[27] gegeben. Bei einer Nacharbeitung wurde besonderer Wert auf Reinheit und Einheitlichkeit des Ausgangsmaterials gelegt und deshalb die Base sorgfältig über ihr Nitrat gereinigt. Die genaue Untersuchung des Verseifungsproduktes hinsichtlich seiner sterischen Einheitlichkeit ergab in Erweiterung der Ergebnisse von Mück die Tatsache, daß dasselbe aus einem Gemisch sterisch verschiedener Ketone besteht. Ein Versuch zur Erklärung dieses zunächst überraschenden Ergebnisses ist im allgemeinen Teil Seite 14 gegeben. Der Trennungsgang für die Isomeren ist unter Abschnitt 3 beschrieben.

3. Aus dem 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäuredimethylester.

Diese Base, die selbst fest ist, wurde sorgfältig aus Petrolaether umkristallisiert, dann wurde sie noch als Perchlorat aus Alkohol kristallisiert, sodaß möglichste Gewähr für sterische Einheitlichkeit des Ausgangsmaterials gegeben war.

20 g Base vom scharfen Schmp. 76° werden in 75 ccm 3 n-Salzsäure etwa 20—24 Stunden im siedenden Wasserbad bis zum Verschwinden der Eisenchloridreaktion erhitzt. Die saure Lösung wird ausgeäthert, der Aether nimmt jedoch nur unbedeutende Mengen auf. Die Lösung wird dann mit festen Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und die Base mit conc. Kalilauge abgeschieden. Der Siedepunkt der Base ist derselbe wie unter 1 erwähnt. Die Ausbeute beträgt etwa 5,8 g oder 50% d. Th. Durch Neutralisation mit Bromwasserstoffsäure läßt sich der weitaus größte Teil, über 90%, in ein festes Salz überführen. Es wird von der Mutterlauge durch Anreiben mit möglichst wenig Aceton getrennt. Es erwies sich identisch mit dem unter 1 beschriebenen Salz vom

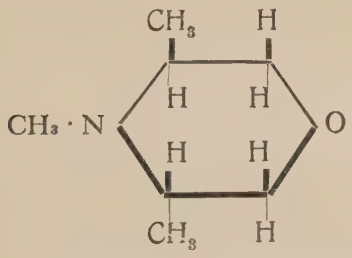
27) Dissertation Frankfurt [1927].

Schmelzpunkt 174—175°. Ueber die Verarbeitung der nicht kristallisierenden Mutterlauge in der die Racemform enthalten ist, s. unter II.

4.) In der unter Leitung von Staudinger entstandenen Dissertation von Reichstein[28] findet sich eine Anmerkung, daß dort bereits die Kondensation des Trimethylpiperidons nach der Methode von Petrenko-Kritschenko aus Acetondicarbonsäure, Methylamin und Acetaldehyd durchgeführt worden war. Nähere Angaben über die Methode fehlen. Die Nacharbeitung konnte die Ergebnisse bestätigen.

Löst man 7,5 g salzsaures Methylamin und 15 g Acetondicarbonsäure in 200 ccm Wasser und gibt dazu 15 g frisch destillierten Acetaldehyd, so tritt nach etwa einer halben Stunde Kohlensäureentwicklung ein. Man läßt die Mischung über Nacht stehen und erwärmt dann, nachdem man kongosauer gemacht hat, eine Stunde auf dem Wasserbad, wobei sich geringe Mengen eines stickstoffreien Oels abscheiden. Dieses wird ausgeäthert und dann die Base durch Zusatz von festem Kaliumhydroxyd unter Kühlung abgeschieden. Der Siedepunkt ist wieder der gleiche wie oben. Man erhält etwa 4 g destillierte Base, das sind rund 30% d. Th. Der Rest bildet im Kolben eine zähe braune Masse, aus der einheitlich siedende Produkte nicht mehr erhalten werden konnten. Auch hier läßt sich ein großer Teil der Base als bromwasserstoffsaures Salz der Mesoform (Schmp. 174—175°) abtrennen. Die Mutterlaugen sind hier reichlicher vorhanden als in den Fällen 2 und 3.

II. Racem-Form (Methylgruppen in 2 und 6 in trans-Stellung.)



28) Dissertation Zürich [1924].

Aus den oben erwähnten Mutterlaugen vom bromwasserstoffsauren Salz der Mesoform wurde jeweils die Base freigemacht und nochmals destilliert. Der Siedepunkt war der gleiche wie bisher. Aus dem Destillat wurde nach der unter I,1 gegebenen Vorschrift das Oxim dargestellt und das salzsaure Oxim fraktioniert aus Alkohol kristallisiert. Dabei schied sich zuerst eine Fraktion ab, die beim raschen Erhitzen bei 215—217° unter Zersetzung schmolz, dann erst kristallisierte das bekannte Salz des Oxims der Mesoform mit dem Schmelzpunkt 200° aus. Das aus dem neuen Salz freigemachte Oxim schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Petrolaether bei 93—94° und ergibt mit dem oben beschriebenen Oxim der Mesoform vom Schmelzpunkt 92° eine Depression auf etwa 68°. Auch die Kristallform des neuen Oxims ist eine andere. Es bildet prismatische Kristalle, die häufig rosettenförmig vereinigt sind.

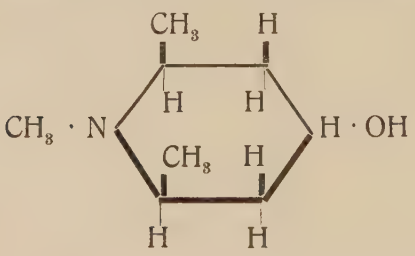
0,0945 g Sbst. verbrauchen 6,02 ccm n/10-Salzsäure (f. = 1,0) gegen Methylorange.

$C_8H_{16}N_2O$. Ber. N titrierbar 8,97,
Gef. N „ 8,92.

In reiner Form hat sich die Racemform nicht erhalten lassen. Es konnten auch keine kristallisierbaren Salze aufgefunden werden. Eine Zerlegung des Oxims, das bisher das einzige einheitliche Derivat dieser Form ist, stieß auf Schwierigkeiten.

Es hat den Anschein, als ob aus dem Dimethylester (I,3) am wenigsten, aus der Acetondicarbonsäure (I,4) am meisten Racemform entsteht.

1,2,6-Trimethyl-4-oxy-piperidin.
(Mesoform, „offenes“ ψ-Tropin.)



Für die Reduktion wurde stets die reine Mesoform (cis-Form) der Ketobase verwendet.

I. Reduktion mit Natriumamalgam. 10 g bromwasserstoffsaures Salz der Ketobase vom Schmp. 174—175° werden in 60 ccm Wasser aufgelöst und unter ständigem Rühren und bisweiligem Zusatz von Salzsäure durch allmähliche Zugabe von 200 g 3%igem Natriumamalgam unter Kühlung mit Eiswasser reduziert. Die Lösung wird dann durch Eindampfen bis zur beginnenden Salzabscheidung konzentriert, die Base durch Zusatz von Alkali abgeschieden und destilliert. Bei 11 mm siedet die Alkoholbase bei 105—107°, gegen Ende steigt die Temperatur bis 112°. Man erhält 4,7 g Destillat, d. h. 75% d. Th. Die freie Base kristallisiert auch bei Kühlung in Aether-Kohlensäure-Gemisch nicht. Sie bildet ein dickflüssiges, farbloses Oel und ist mischbar mit Wasser. Das salzsaure Salz kristallisiert aus Alkohol mit dem Schmelzpunkt 267—268°. Das bromwasserstoffsaure Salz ist in Alkohol schwer löslich und kristallisiert daraus in derben Nadeln. Es schmilzt bei 265—266°.

Die Base ist gegen energische Behandlung mit Natriumamylat beständig, daher wohl die ψ-Form. Der verwendete Amylalkohol wurde durch Destillation über 2% Natrium gereinigt. Dann wurden 4 g Natrium in 40 ccm des gereinigten Amylalkohols aufgelöst, dazu wurden 4 g Alkoholbase gegeben und das Ganze unter Feuchtigkeitsausschluß 30 Stunden im Oelbad zum Sieden erhitzt (Thermometer im Oelbad 160—180°). Vor dem gänzlichen Erkalten der Masse wurden 30 ccm Wasser zugegeben und damit solange geschüttelt, bis alles Natriumamylat zerstört war. Die wässrige, vom Amylalkohol abgetrennte Lauge wurde ausgeäthert, der Aether mit dem Amylalkohol vereinigt und mit verdünnter Salzsäure durchgeschüttelt. Aus der gut ausgeätherten salzsauren Lösung wurde die Base mit Alkali abgeschieden, ausgeäthert und destilliert. Es konnten 3,2 g unveränderter Base zurückerhalten werden.

Mit Bromcamphersulfosäure bildet die Base ein kristallisiertes Salz. Bei der fraktionierten Kristallisation lieferte keine Fraktion eine optisch aktive Base.

Salzsaures Salz des Benzoesäureesters, „offenes" Tropacocain. Erwärmt man das salzsaure Salz

der Alkoholbase (Schmp. 267—268°) mit überschüssigem Benzoylchlorid im Oelbad auf 180°, so hat nach etwa 20 Minuten völlige Verflüssigung stattgefunden. Salzsäureentwicklung ist zu beobachten. Das Reaktionsprodukt wird mit Aether zerrieben und aus absol. Alkohol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt des Salzes ist 238°. Auf der Zunge erzeugt es Anaesthesie. Die freie Esterbase fällt aus der wässrigen Lösung des Salzes bei Zugabe von Kaliumcarbonatlösung direkt kristalliliert aus. Die Kristalle enthalten 1 Mol. Kristallwasser und schmelzen bei etwa 65°. Beim Versuch, das Kristallwasser i mVakuumexsiccator zu entfernen, zerläuft die Esterbase zu einem Oel[29].

Nitrat des Tropasäureesters. Der Tropasäureester wurde dargestellt nach der Methode von Wolffenstein[30] mit Acetyltropasäurechlorid.

Das bromwasserstoffsaure Salz der Alkoholbase wird mit der gleichen Gewichtsmenge Acetyltropasäurechlorid eine halbe Stunde im Oelbad auf 130° erwärmt. Es entweicht Salzsäure. Das zähe, glasartige Reaktionsprodukt wird mit Aether ausgekocht und dann mit Wasser durchgerührt. Es ist nur zum kleinen Teil wasserlöslich, in die wässrige Lösung geht aber nicht, wie man erwarten sollte, der gebildete Ester, sondern das Salz von etwas unveränderter Ausgangsbase. Läßt man den zunächst wasserunlöslichen Teil einige Tage mit 25%iger Salzsäure stehen, so geht er allmählich in Lösung und es tritt Geruch nach Essigsäure auf. Es läßt sich dann aus der sauren Lösung mit Kaliumcarbonat die Esterbase abscheiden, die bald zu kristallisieren beginnt. Sie läßt sich aus Petrolaether umkristallisieren und bildet derbe Kristalle, die bei 98° schmelzen.

4,871 mg Sbst.: 12,500 mg CO_2, 3,73 mg H_2O.

$C_{17}H_{25}O_3N$.

Ber. C 70,05, H 8,65,
Gef. C 69,99, H 8,57.

Die Esterbase liefert ein aus Alkohol schön kristallisierendes Nitrat vom Schmelzpunkt 163—164°.

Die physiologischen Wirkungen des Salzes sind denen des Atropins gleich, nur gegenüber diesem ganz bedeutend, etwa 100 Mal abgeschwächt.

29) Dissertation Reichstein S. 39 bereits erwähnt.
30) B. 41, 730—31 [1908].

Die Versuche zur Gewinnung des Esters nach der Methode von Ladenburg[31] ergaben schlechtere Ausbeuten als das beschriebene Verfahren. Es wurde der größte Teil der Alkoholbase unverändert zurückgewonnen. Während des wiederholten Abdampfens der wässrigen Lösung der Base mit Tropasäure unter Zusatz von etwas Salzsäure wurde die Bildung eines zäh-öligen Produktes in großer Menge beobachtet, das beim Verdünnen jedes Mal ausfiel und beim Erhitzen dann wieder teilweise in Lösung ging. Es handelt sich hier wohl um das bereits von Ladenburg und von Liebermann[32] beobachtete Tropid.

II. Elektrolytische Reduktion. Die Reduktion wurde an Bleielektroden durchgeführt und als Diaphragma eine Tonzelle verwendet. Tonzelle und Elektroden wurden nach Angaben von Tafel[33] präpariert.

5,5 g Base wurden in einer Mischung von 2,5 g conc. Schwefelsäure und 40 ccm Wasser aufgelöst und in den Kathodenraum des Elektrolysierbechers gefüllt. In den Anodenraum wurde 10%ige Schwefelsäure gebracht. Elektrolysiert wurde bei einer Stromdichte von 1,2 bis 1,5 Amp./qdm. und 4 Volt Spannung. Eine Wasserstoffentwicklung wurde erst nach Durchgang der erforderlichen Elektrizitätsmenge beobachtet. Die Aufarbeitung ergab ausschließlich die Entstehung der ψ-Base, eine zweite Form wurde nicht gefunden.

III. Reduktion mit Zink und Jodwasserstoff. 12 g jodwasserstoffsaures Salz der Ketobase wurden in 120 g 57%iger Jodwasserstoffsäure gelöst und durch Zugabe von 15 g Zinkstaub in kleinen Portionen reduziert mit der Vorsicht, daß die Temperatur anfänglich 0 Grad nicht überstieg. Die Reduktion war nach 24stündigem Turbinieren beendet. Es wurde vom nicht gelösten Zink abgegossen, und die Base durch Zugabe von überschüssigem Kaliumhydroxyd abgeschieden. Bei der Destillation im Vakuum bei 12 mm ergab sich folgendes:

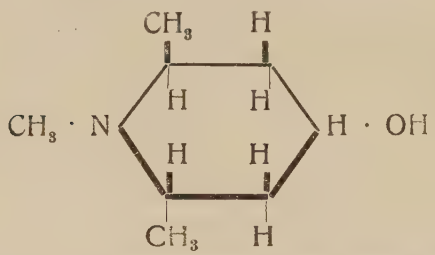
2 g Destillat gingen über bei 50—55°.
2 g „ „ „ „ 100—105° und 0,5 g bis 115°.

Etwa 0,8 g nicht mehr destillierbarer Substanz blieb als Rückstand. Die Fraktionen von 100—115° enthielten neben einer

31) A. 217, 78 [1883].
32) B. 25, 934 [1892].
33) B. 33, 2215—2224 [1900].

geringen Menge unveränderter Ketobase lediglich die ψ-Form der Alkoholbase. Das tiefer siedende Produkt ist als Trimethylpiperidin erkannt worden und wird gesondert beschrieben.

1,2,6-Trimethyl-4-oxy-piperidin.
(Racemform, trans-Form.)



Wurden die bei der Beschreibung der Ketobase auf S. 31 erwähnten, nicht mehr kristallisierenden Mutterlaugen des bromwasserstoffsauren Salzes der Reduktion mit Natriumamalgam unterworfen, so entstand ein Gemisch von Alkoholbasen, das etwa denselben Siedepunkt hatte wie die reine Meso-(cis)-Form, das aber in der Vorlage zum Teil erstarrte. Durch mechanische Trennung von der flüssigen Form und Umkristallisieren resp. Ausfrieren aus Petrolaetherlösung konnte die trans-Form rein erhalten werden. Sie bildet Nadeln vom Schmp. 70°.

0,0798 g Sbst. verbrauchen 5,57 ccm n/10-Salzsäure (f. = 1) gegen Methylorange.

$C_8H_{17}ON$. Ber. N 9,78, Gef. N 9,77.

Das salzsaure Salz der Base schmilzt bei 185°. Es läßt sich aus absolutem Alkohol umkristallisieren.

Da die Base nur in geringem Umfange zur Verfügung stand, mußte der Versuch der Umlagerung mit Natriumamylat mit kleinen Mengen angestellt werden. Bei einem ersten Versuch konnten von 0,4 g nur 0,2 g zurückgewonnen werden. Ein zweiter Versuch wurde unter größerer Vorsicht mit besserem Erfolg durchgeführt.

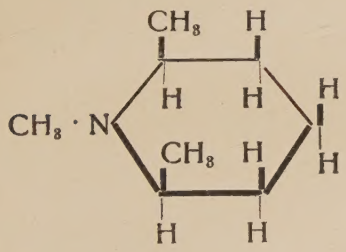
0,14 g Base wurden mit 1,5 g 10%igem Natriumamylat in ein dickwandiges Reagenzglas gegeben, das Glas zugeschmolzen und 30 Stunden im Oelbad auf 160—180° er-

wärmt (Thermometer im Oel). Die Aufarbeitung, die in derselben Weise, wie bereits bei der Pseudoform beschrieben, vorgenommen wurde, lieferte 0,11 g Base unverändert zurück. Diese Form ist also auch alkalistabil.

Spaltung der Base mit α-Bromcampher-π-sulfosäure.

0,52 g der bei 70° schmelzenden Alkoholbase werden in möglichst wenig Methylalkohol gelöst und mit einer Lösung von 1,13 g α-Bromcampher-π-sulfosäure in 3 ccm Methanol versetzt. Dazu gibt man 2 ccm Essigester und läßt im offenen Kölbchen stehen. Nach einigen Tagen haben sich Kristalle abgeschieden, die bei 168° schmelzen. Aus dieser nochmals umgelösten 1. Fraktion (0,4 g) wurde die Base abgeschieden, die alsbald kristallisierte (0,1 g). Eine 5%ige wässrige Lösung drehte im 2 cm-Rohr 0,1° nach rechts. (Die Empfindlichkeit des benutzten Polarisationsapparates gestattet noch die sichere Erkennung von 0,02° Drehung.) $[\alpha]^{20}_D$ ergibt sich somit zu etwa + 10°; wahrscheinlich ist der Wert nicht die maximale erreichbare Drehung. Zur Sicherung des Ergebnisses wurde aus der Mutterlauge von der 1. Fraktion des kristallisierten bromcamphersulfosauren Salzes gleichfalls die freie Base abgeschieden. Die 10%ige wässrige Lösung dieser Fraktion ergab im 2 cm-Rohr eine deutliche Linksdrehung; abgelesen wurden — 0,15°.

1,2,6-Trimethylpiperidin.
(cis-Form.)



Die bei der Reduktion der Mesoform (cis-Form) des 1,2,6-Trimethyl-4-oxo-piperidins mit Jodwasserstoff und Zinkstaub erhaltene Fraktion vom Siedepunkt (12 mm) 50—

Lebenslauf.

Ich, Johann Philipp Fresenius, wurde am 10. November 1905 in München als Sohn des Chemikers Dr. Ferdinand Fresenius und seiner Frau Lili, geb. Fresenius, geboren. Ich besuchte die höhere Schule zu Cronberg (Taunus) und später das Wöhler-Realgymnasium zu Frankfurt-Main, wo ich Ostern 1924 die Prüfung der Reife bestand. Ich trat dann als Praktikant in die Hirschapotheke in Frankfurt-Main ein. Ostern 1926 bestand ich das pharmazeutische Vorexamen und begann das Studium der Pharmazie Ostern 1927 in Frankfurt-Main, nachdem ich ein Jahr praktisch in Bad Kissingen und Danzig gearbeitet hatte. Ich studierte dann ein Semester in Hamburg und bestand 1929 in Berlin das pharmazeutische Staatsexamen. Dann widmete ich mich dem Studium der Chemie und bestand Februar 1930 das Verbandsexamen. Seitdem war ich mit der Bearbeitung meiner Dissertation beschäftigt, die ich Ende des Sommersemesters 1931 zum Abschluß brachte.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: in Frankfurt-Main: Bieling, von Braun, Lautenschläger, Mannich, Moebius, Wachsmuth; in Hamburg: Irmscher, Kindler, Klebahn, Koch, Rabe, Remy; in Berlin: Bodenstein, Diels, Gilg, Heinrich Maier, Mannich, F. J. Schmidt, Westphal.